

転写因子p53の多彩な生理作用とそのクロマチン制御機能

田中知明

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学

糖尿病や肥満などの内分泌代謝性疾患において、細胞や生体レベルでの代謝環境が膵β細胞や脂肪細胞でのエピジェネティック変化を引き起こしゲノムに刷り込まれるという「代謝のリプログラミング仮説」が想定されている。そして、核内では種々の転写因子が外界からの刺激や環境に応答して、エピジェネティックな遺伝子発現を緻密に制御し、細胞内代謝動態をコントロールしている。転写因子制御-Cell Metabolism調節のクロストークにおける分子機構の破綻は、いわゆる疾患エピジェネティクスを引き起こし、癌のみならず、細胞老化・糖尿病や肥満・代謝性疾患などの病態と深く関わっている。ゲノムの守護神と呼ばれる転写因子p53は、細胞ストレスに応答して活性化し、様々な生理作用を発揮しゲノムの酸化損傷に対して防御的に作用しているが、最近では、α-MSH/POMC(pro-opiomelanocortin)を介して紫外線照射後の皮膚の色素沈着を制御していることや、解糖系やROS調節、ミトコンドリアの呼吸・エネルギー代謝、オートファジーなど、新たな機能や知見が報告されている。推定200以上存在する多種多様な下流遺伝子群を、どのように使い分けて細胞の運命を決定しているか、そのメカニズムは未だ解明されていない。そこで、ChIPアッセイとプロテオミクスを組み合わせた手法を応用し、p53クロマチン複合体に含まれる機能的分子を同定する方法を開発し、human Cellular Apoptosis Susceptibility protein (hCAS/CSE1L)の同定とそのクロマチン制御の役割とp53転写調節機構について明らかにした。CAS/CSE1Lは、もともと乳癌において細胞死を司る遺伝子として単離されたが、yeastではヘテロクロマチンの伸長を阻害して転写を制御する機能が示されている。siRNAやChIP解析から、CAS/CSE1Lは特定の下流遺伝子プロモーターに結合し、ヒストンの修飾調節(Me-K27-H3)を介して、p53転写活性やアポトーシスを制御していた。更に、新たなp53クロマチン複合体中の分子としてhSp110 nuclear body proteinを同定したが、hSp110はもともと、プロモドメインを持つ分子として同定され、PMLと結合したり、ホルモン核受容体の転写Cofactorとしての機能が推定されている。興味深いことに、p53依存性の細胞老化制御に関わっている新知見が示唆されている。